

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-121285

(43)Date of publication of application : 12.05.1989

(51)Int.Cl.

C07D311/72  
A61K 31/355  
A61K 31/355

(21)Application number : 62-280475

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 06.11.1987

(72)Inventor : TAKADA JIRO  
KARUBE YOSHIHARU

## (54) TOCOPHEROL N,N-DIALKYLAMINOALKYLCARBOXYLIC ACID ESTER AND HYDROHALIDE THEREOF

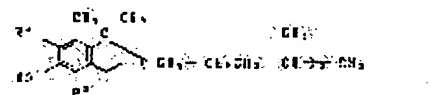
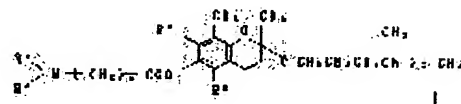
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R1 and R2 are lower alkyl; R3 and R4 are H or methyl; n is 0W3).

EXAMPLE: dl- $\alpha$ -Tocopherol N,N-dimethylaminoacetate.

USE: An aqueous injection and eye drop.

PREPARATION: Tocopherols expressed by formula II and an N,N- dialkylaminoalkylcarboxylic acid expressed by formula III, reactive derivative or hydrohalide thereof are subjected to esterification reaction by a conventional method.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-121285

⑪ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)5月12日

C 07 D 311/72  
A 61 K 31/3551 0 2  
A B L  
A B Y

7375-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑭ 発明の名称 トコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルおよびそのハロゲン化水素酸塩

⑯ 特 願 昭62-280475

⑰ 出 願 昭62(1987)11月6日

⑱ 発 明 者 高 田 二 郎 福岡県福岡市西区域の原団地1番302号  
 ⑱ 発 明 者 加 留 部 善 晴 福岡県福岡市城南區梅林1丁目6番20号  
 ⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

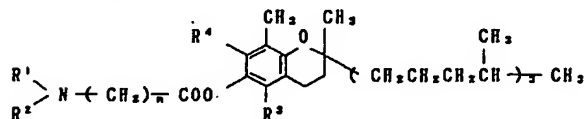
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

トコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルおよびそのハロゲン化水素酸塩

## 2. 特許請求の範囲

## 1 一般式



(式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は同一または相異なる低級アルキル基を意味する。R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>は、水素原子またはメチル基を意味する。nは0~3の整数を意味する。)

で表されるトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルまたはそのハロゲン化水素酸塩。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬品として優れた作用を有する

トコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルおよびそのハロゲン化水素酸塩に関する。

(従来の技術および技術的問題点)

トコフェロール製剤としては、酸化に安定な酢酸エステルや、ニコチン酸エステルなどのトコフェロールエステル類が医療用として用いられている。これらのエステル類は遊離型トコフェロールと同様に水に不溶性の油状または固形状の化合物である。

従って、トコフェロールまたはそのエステルの水溶性製剤の調製には、大量の非イオン性界面活性剤の添加による可溶化の方法が通常用いられている。しかし、大量の界面活性剤の使用は、ショックまたは溶血性などの好ましくない問題があり、注射剤、点眼剤としては適さない。

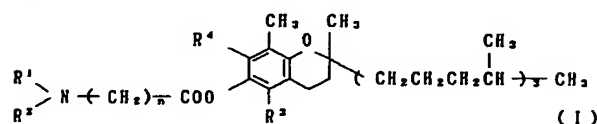
そこで、比較的高い水溶性を有し、生体内で、容易に加水分解され遊離のトコフェロールを生成するようなビタミンE誘導体が求められている。

従来、トコフェロールのアミノアルキルカルボン酸エステルとしては、例えばトコフェロールのアミノ酸エステルが知られている（特開昭58-203982）。しかしながら、これらの化合物は、室温で油状あるいはワックス状であり、前述の見地から、医薬としての注射剤の目的にはあわない。

（発明の構成および効果）

そこで、本発明者等は、このような条件を満足するトコフェロール誘導体の開発を目的として、長年にわたり種々探索研究を重ねた結果、ようやく上記の目的を満足する新規なトコフェロール誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の一般式（I）で表されるトコフェロール N,N-ジアミノアルキルカルボン酸エステルまたはそのハロゲン化水素酸塩に係るものである。

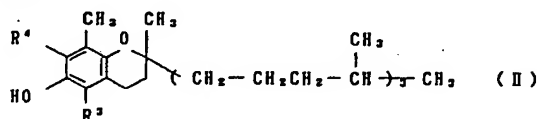


3

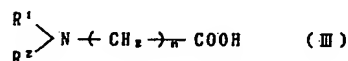
はいうまでもない。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。

#### 製造方法



（式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前記の意味を有する）



（式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびnは前記の意味を有する）

↓

(I)

すなわち、一般式（II）で表されるトコフェロール類と、一般式（III）で表されるN,N-ジアミノアルキルアミノアルキルカルボン酸、若しくはその反応性酸誘導体または、これらのハロゲン化水素酸塩のいずれかと常法によりエステル化

（式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または相異なる低級アルキル基を意味する。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、水素原子またはメチル基を意味する。nは0～3の整数を意味する。）

一般式（I）におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどを挙げることができるが、最も好ましいものは、メチル基、エチル基である。

ハロゲン化水素酸塩として、好ましいものを挙げれば、HCl 塩、HBr 塩などを挙げることができる。

一般式（I）で表されるトコフェロール誘導体は、クロマノール環の2位に不整炭素を有するので、d、dl体などの立体異性体が存在するが、本発明は、これらの異性体の何れをも含むこと

4

反応を行うことにより、容易に本発明の目的物質（I）を得ることができる。

常法に従うが、遊離のN,N-ジアミノアルキルアミノアルキルカルボン酸を用いて直接、エステル化を行う際は、通常ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N,N'-ジサクシニミドオギザレート（DSO）などの活性エステル化試薬の存在下に反応を行うことが好ましい結果を与える。この際溶媒としては、ピリジンが最も好ましい。

また、反応性酸誘導体を用いる方法においては、酸ハロゲナイトとりわけ、酸クロライドを用いる方法が好ましい結果を与える。

なお、トコフェロール N,N-ジアミノアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩を製造する場合は、一旦エステル体を製造し、その後、常法によりハロゲン化水素酸塩としてもよいし、あらかじめ、出発物質として一般式（III）で表されるN,N-ジアミノアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩を用いてもよい。

5

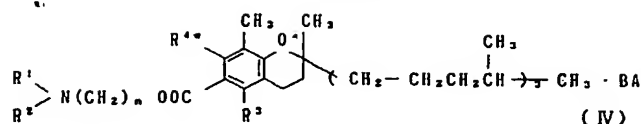
6

本発明で得られた目的物質は、生体内で容易に加水分解され、遊離型のトコフェロールを生産する。

また、ハロゲン化水素酸塩は、結晶性の粉末であり、製剤技術上取り扱いが容易且つ簡便であり、比較的高い水溶性を有する。

本発明によって得られるトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルまたはそのハロゲン化水素酸塩は、それ自体上記の如く有用性の高いトコフェロール誘導体であり、医薬品として価値が高いが、更にこれらの化合物を出発物質として、胆汁酸塩を製造することが可能である。

胆汁酸塩とは、具体的には、例えばタウロコール酸、グリココール酸、コール酸、タウロデオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸の塩をいい、次の化学構造式で示される。



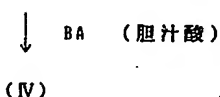
(式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>およびnは前記の意味を有し、BAは胆汁酸を意味する。)

具体的に胆汁酸塩(IV)を製造する方法を述べれば以下の通りである。

#### 製造方法1



(式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>およびnは前記の意味を有する)

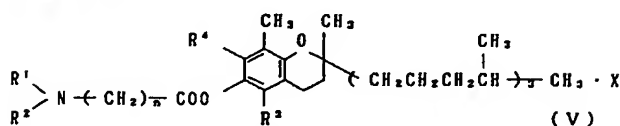


すなわち、一般式(I)で表されるトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルと胆汁酸を反応させて胆汁酸塩

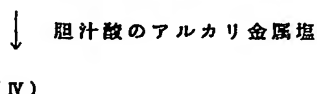
7

(IV)を得る。本方法は、常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系の溶媒を用いて反応を行い、反応終了後、溶媒を減圧下で留去して目的物質を得ることができる。

#### 製造方法2



(式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>およびnは前記の意味を有し、Xはハロゲン化水素を意味する)



すなわち、本方法は、一般式(V)で表されるトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩と、胆汁酸のアルカリ金属塩を反応させて、胆汁酸塩(IV)を得る。本方法は、常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール

8

ールなどの低級アルコール系溶媒中で反応を行い、反応終了後脱塩し、次いで溶媒を留去して目的物質を得ることができる。

ハロゲン化水素は、具体的には、HCl、HBrを意味する。

胆汁酸のアルカリ金属塩は胆汁酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などを挙げることができるが、ナトリウム塩が最も好ましい。具体的には、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウムなどを挙げることができる。

この胆汁酸塩(IV)は、水に易溶で、100mM以上の溶液調製が可能であり、溶血性が極めて低いという特徴を有しており、トコフェロール誘導体としては極めて価値が高い。更にこの胆

9

胆汁酸塩は、ラットを用いた動物実験では、静脈内投与ラット体内で速やかに加水分解され、血漿中の遊離型トコフェロール濃度を増加させる。

従って、静脈内投与が可能なトコフェロール水性注射剤あるいは点眼剤として有用であり、また粉末性であるので製剤技術上取り扱いが容易且つ簡便である。

具体的に、胆汁酸塩の有用性を示すため、動物実験の結果を示す。

#### 薬理実験例

次に、本発明の目的化合物の有用性を証するための溶血性実験と動物実験の方法と結果を示す。

#### 溶血性実験

##### i) 方法

Wistar系雄性ラットの赤血球を用い等張リン酸緩衝液 (pH 7.4, 0.15M) で10% (v/v) 赤血球液とした。dl- $\alpha$ -トコフェロール N, N-ジメチルアミノ酢酸エステル タウロコロール酸塩 (dl- $\alpha$ -tocopheryl N,N-dimethylaminoacetate taurocholate、以下dl- $\alpha$ -

TDMAATC と略記する) は蒸留水に溶解して試験液とした。試験液0.2 mlに等張リン酸緩衝液 0.4mlを加え37℃で5分間放置後10%赤血球液 0.2mlを加え37℃、30分間振盪した後3000rpm、10分間遠心する。上清を蒸留水で6倍希釈し540nmの吸光度を測定した。対照は等張リン酸緩衝液0.6 mlに10%赤血球液を加えたものを、100%溶血標品は蒸留水0.6 mlに10%赤血球液0.2 mlを加えたものを用い、上記方法に従って吸光度を測定した。

##### ii) 結果

結果を第1図に示す。

尚、第1図は、dl- $\alpha$ -TDMAATC のラット赤血球に対する溶血性を示し、横軸は、dl- $\alpha$ -TDMAATC の濃度 (mol/l) を表し、縦軸は、溶血率 (%) を表す。

第1図より明らかな如く、本発明化合物であるdl- $\alpha$ -TDMAATC の溶血性は極めて低く、dl- $\alpha$ -TDMAATC 濃度が0.15~7.6mM の範囲で溶血率は5%以下である。

1 1

iii) 尚、本発明化合物であるdl- $\alpha$ -TDMAATC のほか、本出願前に知られている3-dl- $\alpha$ -トコフェリルカルボニル-1-メチルピリジニウムエステルのタウロコレート (特開昭59-225184) について同様の実験を行ったところ、0.2mM 濃度ですでに100%溶血を起こした。しかしながら、驚くべきことに第1図で明らかな如く、本発明化合物は、0.1~10mM濃度の範囲で変化はなく、低溶血性を示した。

#### 動物実験

##### i) 方法

Wistar系雄性ラット体重360~380gを3匹1群で用い、エーテル麻酔下ラット左大腿静脈にdl- $\alpha$ -TDMAATC 水溶液 (90mM) を単回投与する。投与量は $\alpha$ -トコフェロールの50mg等量とした。投与後0.25, 1, 2, 4, 8, 24時間に左外頸静脈より採血し、血清中のトコフェロール量とdl- $\alpha$ -トコフェロール N,N-ジメチルアミノ酢酸エステル (dl- $\alpha$ -

1 2

-tocopheryl N,N-dimethylaminoacetate, (以下dl- $\alpha$ -TDMAA と略記する) 量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量した。HPLC条件: カラムはshimpack CN、溶媒はアセトニトリル/酢酸緩衝液 (pH 5, 0.1M)、65:35、流速1.5 ml/min、検出は283nmで行った。

##### ii) 結果

結果を第2図に示す。

尚、第2図は、本発明化合物と $\alpha$ -トコフェロールの血中動態を検討した結果を示し、横軸は、dl- $\alpha$ -TDMAATC 投与後の時間を表し、縦軸は、血清中のトコフェノール及びdl- $\alpha$ -TDMAA の量を表す。

○印は、dl- $\alpha$ -TDMAA を示し、●印は $\alpha$ -トコフェロールを示す。

第2図から明らかな如く、投与後速やかに血中の遊離型トコフェロール濃度が高くなり投与後4時間で約10倍に達する。dl- $\alpha$ -TDMAA は二相性の消失を示した。従って、dl

1 3

1 4

— $\alpha$ -TOMAA は、投与後速やかにラット体内で加水分解して遊離の $\alpha$ -トコフェロールを生成することが明らかである。

本発明化合物を主剤として注射剤、点滴剤、点眼剤、シロップ剤などを調製する場合、常法により必要ならばpH調整剤、緩衝剤、などを添加し、常法により非経口製剤とし、1日1～数回投与する。

#### (実施例)

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されることがないことはいうまでもない。

#### 実施例 1～12

下記の製造方法A～Dに示す方法により表1に示す各種トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル又はそのハロゲン化水素酸塩を製造した。

又、得られた物質の元素分析値を表2に、 $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを表3に示す。

#### 製造方法 A

トコフェロール20mmol、N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸の塩酸塩20mmol、DCC 4.13 g (20mmol) を無水ピリジン100 mlに加え室温で24時間攪拌する。溶媒を50℃減圧下留去し、残渣にジクロロメタンを加え可溶分画を抽出する(100ml×2回)。抽出液を減圧濃縮後残渣に希塩酸(pH 2) 200 mlを加え酢酸エチル100 mlで抽出する。水層に炭酸水素ナトリウムを加えpH 7～8に調整し、酢酸エチルで抽出する(100 ml×3回)。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後減圧下濃縮してトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルを得る。

#### 製造方法 B

トコフェロール5 mmolを無水ピリジン/無水ベンゼン30mlに溶解させ、N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸クロリド塩酸塩5 mmolを加えて50℃で30分間攪拌する。反応液を冷水に開け炭酸水素ナトリウムを加えてpH 7～8とし、酢酸エチルで抽出する(100 ml×2回)。

1 5

酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去してトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルを得る。

#### 製造方法 C

トコフェロール20mmol、N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸の塩酸塩20mmol、DCC 4.13 g (20mmol) を無水ピリジン100 mlに加え室温で24時間攪拌する。溶媒を50℃減圧下留去し、残渣にジクロロメタンを加え可溶分画を抽出する(100 ml×2回)。抽出液を減圧濃縮後少量のジクロロメタンに溶解させ酢酸エチルを加え白色結晶を析出させる。結晶を濾取しアセトン/メタノールで再結晶してトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩を得る。

#### 製造方法 D

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル5 mmolを少量のメタノールまたはアセトンに溶解し、エステルの約

1 6

10倍モル量の塩酸を含む塩酸/メタノール液又は塩酸/ジオキサン液を加え溶媒を減圧下留去して残渣をアセトン/メタノール系で再結晶してトコフェノール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩を得る。

1 7

1 8

表 1

実施例	化 合 物 名	R'	R <sup>2</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	形 状	質量分析(FD-MS)	製造法
1	d1- $\alpha$ -トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	油 状	515(M <sup>+</sup> )	A, B
2	d- $\alpha$ -トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	油 状	515(M <sup>+</sup> )	A, B
3	d- $\gamma$ -トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	CH <sub>3</sub>	油 状	501(M <sup>+</sup> )	A, B
4	d1- $\alpha$ -トコフエロール N,N-ジメチル- $\beta$ - アミノプロピオン酸エステル	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	油 状	529(M <sup>+</sup> )	A, B
5	d1- $\alpha$ -トコフエロール N,N-ジエチル- $\beta$ - アミノプロピオン酸エステル	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	油 状	557(M <sup>+</sup> )	A, B
6	d1- $\alpha$ -トコフエロール N,N-ジメチル- $\gamma$ - アミノ酪酸エステル	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	油 状	543(M <sup>+</sup> )	A



表 1 (続 き)

実施例	化 合 物 名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	形 状	融点 (℃)	製造法
7	d1-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	174~176	C, D
8	d-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	174~178	C
9	d-γ-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ 酢酸エステル 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	155	C
10	d1-α-トコフエロール N,N-ジメチル-β- アミノプロピオン酸 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	173~176	C, D
11	d1-α-トコフエロール N,N-ジエチル-β- アミノプロピオン酸 塩酸塩	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	99~103	D
12	d1-α-トコフエロール N,N-ジメチル-γ- アミノ酪酸 塩酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	白色結晶	測定不能 高吸湿性	D

表 2

実施例 No	組 成 式	元 素 分 析 値					
		計 算 値			分 析 値		
		H %	C %	N %	H %	C %	N %
7	C <sub>23</sub> H <sub>58</sub> NO <sub>2</sub> Cl	10.58	71.77	2.54	10.80	71.51	2.56
8	C <sub>23</sub> H <sub>58</sub> NO <sub>2</sub> Cl	10.58	71.77	2.54	10.73	71.56	2.50
9	C <sub>27</sub> H <sub>58</sub> NO <sub>2</sub> Cl	10.49	71.41	2.60	10.54	70.83	2.67
10	C <sub>28</sub> H <sub>60</sub> NO <sub>2</sub> Cl	10.68	72.11	2.47	10.80	71.86	2.25
11	C <sub>28</sub> H <sub>64</sub> NO <sub>2</sub> Cl	10.85	72.75	2.36	10.86	71.62	2.20

表 3

実施例 No	<sup>1</sup> H-NMR δ (400MHz, 溶媒は重メタノールを内部標準はTMS を使用)
7	4.62(2H, s), 3.07(6H, s), 2.64(2H, d-d), 2.09(3H, s), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.82(2H, m), 1.59~0.85(36H, m)
8	4.63(2H, s), 3.08(6H, s), 2.63(2H, d-d), 2.09(3H, s), 2.04(3H, s), 2.01(3H, s), 1.80(2H, m), 1.60~0.85(36H, m)
9	6.70(1H, s), 4.51(2H, s), 3.06(6H, s), 2.73(2H, m), 2.11(3H, s), 2.05(3H, s), 1.77(2H, m), 1.61~0.85(36H, m)
10	3.55(2H, d-d), 3.27(2H, d-d), 2.95(6H, s), 2.61(2H, d-d), 2.08(3H, s), 2.01(3H, s), 1.98(3H, s), 1.79(2H, m), 1.56~0.85(36H, m)
11	3.55(2H, d-d), 3.33~3.22(6H, m), 2.62(2H, d-d), 2.08(3H, s), 2.02(3H, s), 1.98(3H, s), 1.80(2H, m), 1.61~0.85(42H, m)
12	3.26(2H, m), 2.91(6H, s), 2.82(2H, d-d), 2.61(2H, d-d), 2.15(2H, m), 2.08(3H, s), 1.99(3H, s), 1.96(3H, s), 1.79(2H, m), 1.56~0.85(36H, m)

21

次に前述した胆汁酸塩についても、その製造例を参考のために以下に示す。

#### 参考例 1~11

下記の製造方法 E, F に示す方法により表 4 に示す各種トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル 胆汁酸塩を製造した。

又、得られた物質の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを表 5 に示す。

#### 製造方法 E

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル 1mmol と遊離型胆汁酸 1mmol をメタノール 100 ml に溶解し、減圧下溶媒を留去して白色粉末のトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩を得る。

#### 製造方法 F

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩 1mmol と胆汁酸ナトリウム 1mmol を少量のメタノールに溶

解し、減圧下溶媒を留去し、残渣に少量のエタノールを加え不溶性の NaCl をメンブランフィルター (0.45 μm) で濾去した後溶媒を減圧留去して白色粉末のトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩を得る。

22

23

24

表 4

参考例	化 合 物 名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	B A	形 状	融点 (°C)	製造法
1	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	115~118	E, F
2	d-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	118	E, F
3	d-γ-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	H	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	105~107	E, F
4	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチル-β-アミノ プロピオン酸エステル タウロコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	103~109	E, F
5	dl-α-トコフエロール N,N-ジエチル-β-アミノ プロピオン酸エステル タウロコール酸塩	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	95~98	E, F
6	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチル-γ-アミノ 酪酸エステル タウロコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロコール酸	白色粉末	95~96	E, F
7	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリココール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	グリココール酸	白色粉末	103~110	E
8	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロデオキシコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロデオキシコール酸	白色粉末	98~101	E
9	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリコデオキシコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	グリコデオキシコール酸	白色粉末	74~77	E
10	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロケノデオキシコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	タウロケノデオキシ コール酸	白色粉末	101~103	E
11	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリコケノデオキシコール酸塩	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	グリコケノデオキシ コール酸	白色粉末	72~73	E

表 5

参考例 No.	<sup>1</sup> H-NMR δ (400MHz, in CD <sub>3</sub> OD)
1	4.61(2H,s), 3.94(1H,s), 3.79(1H,d), 3.59(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.07(6H,s), 2.96(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.29~0.85(77H,m), 0.70(3H,s)
2	4.60(2H,s), 3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.07(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.29~0.85(77H,m), 0.69(3H,s)
3	6.70(1H,s), 4.49(2H,s), 3.94(1H,s), 3.79(1H,s), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.06(6H,s), 2.96(2H,d-d), 2.74(2H,m), 2.29~0.85(74H,m), 0.70(3H,s)
4	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.61~3.54(4H,m), 3.35(1H,m), 3.25(2H,d-d), 2.98~2.92(8H,m), 2.63(2H,d-d), 2.29~0.84(77H,m), 0.69(3H,s)
5	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.60~3.54(4H,m), 3.36~3.24(7H,m), 2.96(2H,d-d), 2.62(2H,d-d), 2.29~0.85(83H,m), 0.69(3H,s)
6	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.32(1H,m), 3.24(2H,m), 2.96(2H,d-d), 2.92(6H,s), 2.81(2H,d-d), 2.62(2H,d-d), 2.25~0.85(79H,m), 0.69(3H,s)
7	4.61(2H,s), 3.95(1H,s), 3.89(2H,d), 3.79(1H,d), 3.36(1H,m), 3.06(6H,s), 2.64(2H,d-d), 2.33~0.85(77H,m), 0.71(3H,s)

2 6

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は、dl-α-TDMAATC のラット赤血球に対する溶血性を示すグラフ、第2図は、dl-α-TDMAATC 水溶液をラットに静注した後の血清中のdl-α-TDMAA と遊離型α-トコフェロール濃度の経時変化を示す。図中、○はdl-α-TDMAA を、●はα-トコフェロールを示す。

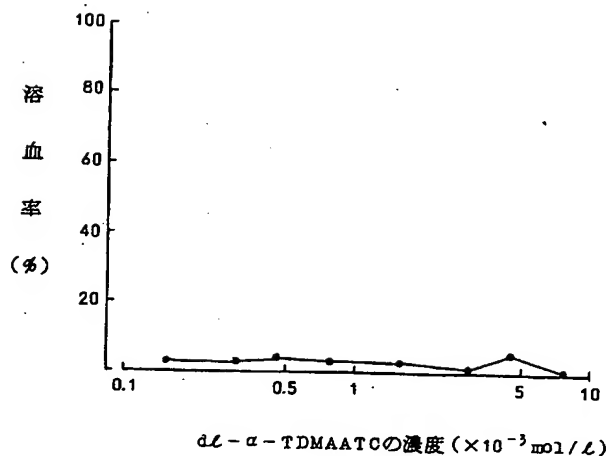
出願人代理人 古 谷 肇

表 5 (続き)

参考例 No.	<sup>1</sup> H-NMR δ (400MHz, in CD <sub>3</sub> OD)
8	4.60(2H,s), 3.94(1H,s), 3.58(2H,d-d), 3.51(1H,m), 3.07(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.24~0.85(79H,m), 0.69(3H,s)
9	4.76(2H,s), 3.95(1H,m), 3.84(2H,d), 3.52(1H,m), 2.64~2.60(8H,m), 2.32~0.88(79H,m), 0.70(3H,s)
10	4.49(2H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.00(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.31~0.84(79H,m), 0.67(3H,s)
11	4.77(2H,s), 3.83(2H,d), 3.78(1H,s), 3.35(1H,m), 2.68~2.60(8H,m), 2.32~0.85(79H,m), 0.68(3H,s)

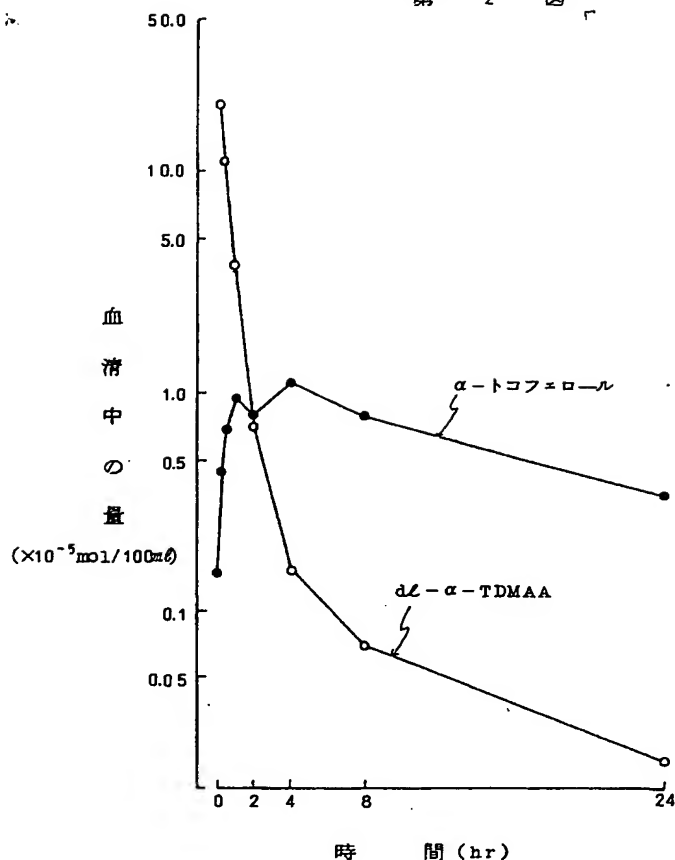
2 7

第 1 図



2 8

第 2 図



手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 63 年 12 月 3 日

特許庁長官 吉田文毅 殿

## 1. 事件の表示

特願昭 62-280475 号

## 2. 発明の名称

トコフェロール N,N-ジアルキルアミ  
ノアルキルカルボン酸エステルおよび  
そのハロゲン化水素酸塩

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

(021) エーザイ株式会社

## 4. 代理人

東京都中央区日本橋横山町 1 の 3 中井ビル  
(6389) 弁理士 古 谷 馨  
☎ (03) 663-7808 (代)

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明及び図面の  
簡単な説明の欄、並びに図面

## 6. 補正の内容

(1) 明細書 13 頁下から 3 行、14 頁 13 行、28 頁 4  
～ 5 行「血清」を「血漿」とそれぞれ訂正

(1) 第 2 図を別紙の如く訂正

## 7. 添付書類の目録

(1) 図 面 1 通

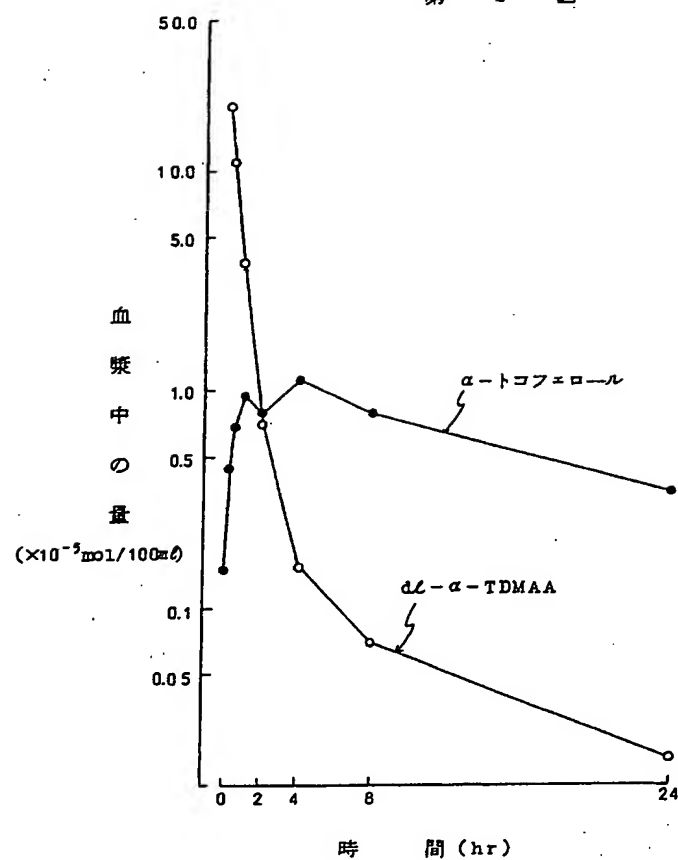
方 式 査 審



1



第 2 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**